

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 21720081152586

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

Periostin 蛋白通过诱导上皮细胞间质转分化和增强干细胞自我更新来促进乳腺癌的发展

Periostin contributes breast cancer progression by promoting an epithelial-mesenchymal transition and stem cell self-renewal

刘 佳

指导教师姓名: 欧阳高亮 教授

专 业 名 称: 细胞生物学

论文提交日期: 2011 年 06 月

论文答辩时间: 2011 年 08 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 06 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（ ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

（ ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

目 录

英文缩略语对照表	V
中文摘要	VII
英文摘要	VIII
1 前言	1
1.1 肿瘤侵袭转移	1
1.2 肿瘤干细胞	2
1.2.1 肿瘤干细胞学说	3
1.2.2 肿瘤干细胞在肿瘤发生发展中的作用	4
1.2.3 EMT 与肿瘤干细胞	5
1.3 基质蛋白与肿瘤侵袭转移	7
1.4 Periostin 蛋白与肿瘤侵袭转移	8
1.4.1 Periostin 蛋白的结构与功能	8
1.4.2 Periostin 蛋白在肿瘤侵袭转移中的功能	9
1.5 本课题研究的目标、内容和意义	12
1.5.1 课题研究的目标和内容	12
1.5.2 课题研究的理论意义和应用前景	12
2 材料与方法	13
2.1 实验药品、试剂与仪器	13
2.1.1 细胞株、菌株、动物和质粒资源	13
2.2.1 主要试剂和材料	13
2.1.3 主要实验仪器和耗材	14
2.2 实验方法	15

2.2.1 质粒转化.....	15
2.2.2 质粒 DNA 的制备	16
2.2.3 质粒 DNA 亚克隆相关操作	17
2.2.4 RNA 相关操作	19
2.2.5 细胞学相关实验.....	20
3 结果与分析	27
3.1 Periostin 蛋白在人乳腺原位癌及淋巴转移组织中高表达	27
3.2 Periostin 诱导人乳腺上皮细胞及乳腺癌细胞发生 EMT 转分化	27
3.3 Periostin 蛋白通过 pAKT-pGSK3 β -Snail 通路诱导 EMT 且能增强细胞在体外的侵袭转移能力	30
3.4 Periostin 通过 EMT 转分化诱导细胞获得干细胞特性	32
3.5 Periostin 促进 MCF-7 细胞在小鼠体内的成瘤	33
4 讨论.....	34
5 结论.....	38
6 参考文献	39
致谢.....	53

Table of Contents

Abbreviation	V
Abstract in Chinese.....	VII
Abstract in English	VIII
1 Forewords	1
1.1 Tumor invasion and metastasis	1
1.2 Cancer stem cell.....	2
1.2.1 The theory of cancer stem cell	3
1.2.2 Cancer stem cell in tumor progression.....	4
1.2.3 EMT and cancer stem cell.....	5
1.3 Matricellular proteins and tumor invasion and metastasis	7
1.4 Periostin and tumor invasion and metastasis	8
1.4.1 Structure and biological characteristics of periostin	8
1.4.2 The role of periostin in tumorigenesis and metastasis	9
1.5 Aims, contents and significance of this project.....	12
1.5.1 Aims and contents	12
1.5.2 Significance.....	12
2 Materials and methods	13
2.1 Reagents and instruments.....	13
2.1.1 Cells lines, <i>E.coli</i> and plasmids	13
2.2.1 Reagents and materials	13
2.1.3 Instruments and expendable supplies.....	14
2.2 Protocols and recipes.....	15
2.2.1 Plasmid transformation	15
2.2.2 Plasmid DNA extraction and purification.....	16
2.2.3 DNA subcloning.....	17

2.2.4 RNA extraction and operation	19
2.2.5 Cell biology protocols.....	20
3 Results and analysis	27
3.1 Periostin is overexpressed in human primary breast cancers and lymphatic metastasis.....	27
3.2 Periostin induces EMT in human mammary epithelial cells and breast cancer cells.....	27
3.3 Periostin induces EMT via the pAKT-pGSK3 β -Snail pathway and enhances cells invasion in vitro.....	30
3.4 Periostin-mediated EMT promotes a stem cell-like phenotype	32
3.5 Periostin augments tumorigenicity of MCF-7 cells	33
4 Discussions	34
5 Conclusions	38
6 References	39
Acknowledgements	53

英文缩略语对照表

Abbreviation	Full Name
AML	Acute myeloid leukemia
α -SMA	α -Smooth muscle actin
bHLH	Basic helix-loop-helix
β ig-h3	TGF- β -induced gene human clone 3
Bmi-1	B-cell-specific moloney leukemia virus insert site 1
BMP-2	Bone morphogenetic protein 2
Brca1	Breast cancer 1
CCL5	Chemokine (C-C motif) ligand 5
CD	Cluster of differentiation
CML	Chronic myeloid leukemia
CSC	Cancer stem cell
CXCR4	C-X-C chemokine receptor type 4
ECM	Extracellular matrix
δ EF1	δ Elongation factor 1
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EMT	Epithelial-mesenchymal transition
ER	Estrogen receptor
FAK	Focal adhesion kinase
FAS1	Fasciclin 1
FGF	Fibroblast growth factor
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
Flk-1	Fetal liver kinase 1
FN	Fibronectin
FOXC2	Forkhead box protein C2
GH	Growth hormone
HIF	Hypoxia-responsive growth factors
JNK	C-Jun N-terminal kinases
KDR	Kinase insert domain receptor
L1CAM	L1 cell adhesion molecule
LAMC2	Laminin subunit gamma-2

Abbreviation	Full Name
LIC	Leukemia initiating cell
LIF	Leukemia inhibitory factor
LOX	Lysyl oxidase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MBP	Myelin basic protein
MEK	Mitogen-activated protein kinase kinase
MET	Mesenchymal-epithelial transition
MMTV	Mouse mammary tumor virus
MP	Matricellular protein
HER2/Neu	Human epidermal growth factor receptor 2
OPN	Osteopontin
ORF	Open reading frame
OSF-2	Osteoblast-specific factor 2
PDGF	Platelet derivative growth factor
PI3-K	Phosphoinositide 3-kinases
PKB	Protein kinase B
PLF	Periostin-like factor
P R	Progesterone receptor
PROCR/ EPCR	Endothelial protein C receptor
RA	Retinoic acid
SDF-1	Stromal cell-derived factor-1
Shh	Sonic hedgehog
SIP1	Survival of motor neuron protein-interacting protein 1
SPARC	Secreted protein acidic and rich cystein
SP cells	Side population cells
TGF- α	Transforming growth factor alpha
TGF- β	Transforming growth factor beta
TNC	Tenascin-C
TSP	Thrombospondin
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFR1	Vascular endothelial growth factor receptor 1
ZEB1	Zinc finger E-box-binding homeobox 1

摘 要

上皮细胞间质转分化（EMT）是指在特定的生理或病理条件下，高度分化的、极性的、迁移能力弱的上皮细胞转化为去极性的、迁移能力强的间质细胞。EMT 转分化在胚胎发育以及肿瘤侵袭转移过程中均起重要作用，且与上皮样细胞的干性获得密切相关。我们发现 Periostin 蛋白作为细胞外基质蛋白中的一种重要成分，在人乳腺癌组织及乳腺癌淋巴结转移组织中有高表达。Periostin 蛋白能够诱导人乳腺上皮细胞及乳腺癌细胞发生 EMT 转分化，并增强细胞在体外的侵袭能力。同时外源高表达 Periostin 蛋白还能显著上调人乳腺上皮细胞及乳腺癌细胞中 CD44⁺CD24⁻细胞亚群的比例，提高细胞体外成球能力，并使细胞获得干细胞样特征蛋白的表达。另外，裸鼠体内实验证实 Periostin 蛋白能提高人乳腺癌细胞的成瘤能力。因此，Periostin 蛋白可通过诱导人乳腺上皮细胞和乳腺癌细胞发生上皮细胞间质转分化并提高肿瘤干细胞的自我更新能力来促进乳腺癌的发生发展。

关键词：Periostin；乳腺癌；EMT；肿瘤干细胞；侵袭转移

Abstract

The epithelial to mesenchymal transition (EMT) is a highly conserved cellular program that allows polarized, well-differentiated epithelial cells to convert to unpolarized, motile mesenchymal cells under specific physiological and pathological conditions. EMT is critical for appropriate embryogenesis and plays a crucial role in tumorigenesis and cancer progression, even it is tied directly to the gain of epithelial stem cell characters. Here we report that Periostin, as a member of matricellular proteins in extracellular matrix, is frequently overexpressed in human breast cancers and lymph node metastases. Periostin augments EMT in immortalized human mammary epithelial cells and breast cancer cells, and promotes cells invasion in vitro. Meanwhile, overexpression of Periostin increases the percentage of CD44⁺CD24⁻ mammary progenitor cell subpopulations, enhances the ability to form mammospheres and acquires properties associated with stem-like cells. Furthermore, in vivo assays demonstrate that Periostin raises the tumorigenicity of breast cancer cell lines. Thus, the matricellular protein Periostin may contribute to breast cancer progression by augmenting the EMT program in human mammary epithelial cells and breast cancer cells, and enhancing the self-renewal of cancer stem-like cells.

Key words: Periostin; breast cancer; EMT; cancer stem cell; invasion and metastasis

1 前言

1.1 肿瘤侵袭转移

肿瘤侵袭转移是一个多步骤的连续过程，是恶性肿瘤最重要的生物学特征，也是肿瘤患者临床致死的主要原因^[1-3]。早期，人们对起源于上皮组织的肿瘤浸润到周边组织或迁移到远端脏器，进而发展成等级较高的恶性病变的过程并不清楚。经过数十年研究，人们发现该过程涉及一系列的细胞生物学变化。肿瘤细胞在原位组织中形成发展后，首先会浸润到周边的正常组织，继而再内渗到邻近的血液及淋巴管，通过全身血液淋巴系统的循环运输到达预转移灶位置，然后外渗进入相应组织的实质部位，形成结节样的微小转移灶，最后肿瘤细胞在适应新的生存环境后大量增殖形成肉眼可辨的肿瘤组织即肿瘤转移灶^[4]。

影响肿瘤的侵袭转移的因素是多种多样的。首先肿瘤细胞本身的基因表型是一个重要决定因素，细胞内部基因调控细胞的形态发生改变，细胞与细胞之间的连接发生变化，从而使自身获得侵袭转移的能力。如在上皮组织中，相邻细胞之间紧密联系形成细胞连接板块，主要是靠黏着分子 E-cadherin 聚拢细胞及维持细胞的静止状态来实现的。而在肿瘤细胞的恶性转化过程中，失去细胞粘着分子 E-cadherin 的表达则是肿瘤发生侵袭转移的一个先决条件^[5]。研究发现，E-cadherin 功能的缺失可由遗传或表观遗传原因引起。在一些散发性的胃癌、小叶乳腺癌及低发的甲状腺癌和膀胱癌中，E-cadherin 基因突变会引发非功能性 E-cadherin 的表达，从而促进肿瘤进程^[6]。而在大多数情况下，E-cadherin 表达下调会致使其功能缺失，且该过程主要是发生在基因的转录调控阶段。Snail、Slug 和 SIP1 等锌指蛋白转录因子以及 Twist1 等 bHLH 蛋白转录因子可直接或间接结合到 E-cadherin 启动子的 E-box 区域，抑制 E-cadherin 的表达，同时上调间充质样细胞的特征蛋白 N-cadherin 和 Vimentin 等的表达，即诱导上皮样细胞向间充质样细胞转分化（Epithelial-mesenchymal transition, EMT），使肿瘤细胞获得侵袭转移能力^[7-11]。此外，酪氨酸激酶 EGFR、c-MET 和 FGFR 等还可通过磷酸化 E-cadherin 上的位点来破坏胞内粘着复合体的形成，从而阻断 E-cadherin 的下游信号通路，最终影响肿瘤的进程^[12,13]。

其次,肿瘤细胞与其微环境之间信号分子的交流互串也是导致肿瘤细胞获得侵袭转移能力的一个重要原因^[14-16]。肿瘤微环境是肿瘤在其发生发展过程中所处的内环境,有别于正常细胞与其周围组织所形成的微环境,主要是由肿瘤细胞本身、间质细胞、微血管、组织液以及少量浸润细胞如树突状细胞、巨噬细胞等组成。组织缺氧、低 pH (或酸中毒)、营养缺乏、间质高压形成、大量生长因子和蛋白水解酶的产生以及免疫炎性反应等构成了肿瘤组织微环境的生物学特征。肿瘤微环境可通过为肿瘤细胞提供生长因子、促细胞生存因子、促血管生成因子以及众多的粘附分子等因子,从而在肿瘤细胞的增殖和生存、肿瘤血管的生成以及肿瘤的侵袭转移中发挥重要作用^[15,17-21]。如大量骨髓来源的间充质干细胞可被募集到正在发展的肿瘤间质组织中^[22],在乳腺肿瘤细胞分泌的信号分子刺激下自身再分泌趋化因子 CCL5,最终反馈作用于乳腺肿瘤细胞,增强其侵袭与转移能力^[23]。而癌旁组织中也有些炎症细胞,其可通过产生细胞外基质金属蛋白酶或其它因子来提高邻近肿瘤细胞的侵袭性生长能力^[15,16,24]。此外,肿瘤细胞邻近相关的成纤维细胞和内皮细胞则可通过分泌一些细胞因子和细胞外基质蛋白等,亦或是通过调节氧气的运输来影响肿瘤的发展进程^[25-27]。

值得一提的是,人们一直以来认为原位肿瘤细胞转移形成转移灶是肿瘤进程中的最后一步^[28-30],然而近来不少证据显示转移灶的集落细胞不但可以形成新的转移灶,甚至还可以回巢至原位继续生长壮大^[31],这无疑又从另一面说明了肿瘤侵袭转移过程的复杂性。

1.2 肿瘤干细胞

随着恶性肿瘤研究的深入,有不少新的肿瘤发生发展理论被提出且有实验证据支持,其中肿瘤干细胞 (Cancer stem cell, CSC) 理论就是近几年引起许多研究者高度关注的肿瘤发生发展理论。很早之前,人们就通过光学显微镜观察发现,正常组织和肿瘤组织都是由一些异质性的细胞组成的,它们具有不一样的形态、基因表达谱及功能。通常异质性组织的组成部分有肿瘤细胞本身、免疫细胞、间充质细胞、内皮细胞和成纤维细胞等^[27,32,33]。随着研究的深入,越来越多的证据显示肿瘤异质组织中还存在着另一重要组成部分,即属于肿瘤细胞中的一个小的细胞亚群——肿瘤干细胞^[34]。

1.2.1 肿瘤干细胞学说

肿瘤干细胞最早被证实存在于急性髓细胞性白血病 (Acute myelocytic leukemia, AML) 中, 利用表面标记分子 $CD34^+CD38^-$ 分选到 AML 干细胞, 接种至非糖尿病型免疫缺陷小鼠可以维持体内 AML 细胞的更新^[35,36]。近来, 在乳腺癌、神经胶质瘤和结肠癌等一系列实体肿瘤中也发现了肿瘤干细胞^[37-39], 进一步研究表明这些不同类型的肿瘤组织都含有多种异质性的肿瘤细胞, 其中既有具有无限增殖潜能的肿瘤干细胞, 也有增殖潜力有限的已分化了的肿瘤细胞^[40]。

对于肿瘤干细胞, 目前普遍被接受的定义是: 肿瘤干细胞是在肿瘤组织中具有自我更新能力、能分化成不同肿瘤细胞并进而形成肿瘤组织的一小撮肿瘤细胞^[41], 其也常被称为肿瘤起始细胞 (tumor initiating cell)^[42]、致瘤性细胞 (tumorigenic cell)^[43]和肿瘤传代细胞 (tumor propagation cell)^[44]等。另外, 肿瘤细胞中还包含一类侧群细胞 (Side population cells, SP cells), 也被认为属于肿瘤干细胞^[45,46]。

众所周知, 癌症经常发生于皮肤、血液、内脏等细胞更新周期较短的组织内, 而让人们觉得奇怪的是, 大多数肿瘤的发生进展却需要在生存周期较长的多细胞有机体内发生积累性突变来进行。鉴于上述这种生物学行为, 学者们便提出了有关肿瘤干细胞来源的两种模型, 即: 肿瘤干细胞可能是由本身具有自我更新能力的正常干细胞突变转化获得致瘤性而来, 或是由早期相对简单分化了的祖细胞通过突变, 获得自我更新能力且停止分化进行恶性转化而来^[47,48]。目前, 针对于这两种起源假说, 还没有统一的结论, 仍需进一步的研究证明。

除起源问题备受争议外, 受技术限制, 有关 CSC 的分离、鉴定、功能性实验方面还面临着巨大的挑战。现今, 主流分离 CSC 的方法即采用流式细胞术或磁珠分选法。利用 CSC 特异性表面标记物差异表达或 SP 细胞特异性排斥染料的特点来进行分选, 如有用于分选乳腺肿瘤干细胞的 $CD44^+CD24^-$ ^[49], 分选神经胶质瘤干细胞的 $CD133^+$, 胰腺癌干细胞的 $CD133^+CXCR4^+$ ^[50], 以及分选 SP 细胞常用的 Rhodamine 123 和 Hoechst 33324 染料^[51]。上述分选方法尽管灵敏性高、特异性强, 但由于肿瘤组织中 CSC 的数目极少, 因此在实体瘤单细胞的制备技术、分选用的特异性标记物的开发上仍有待进一步提高, 以获得能从组织多种异质性细胞中分离到, 或是能区分于正常成体干细胞而分选出极少数的 CSC 的优良方法。

在分离肿瘤干细胞后, 与成体干细胞一样, 需要对 CSC 自我更新能力和肿

瘤传代潜能进行检测^[32]。小鼠体内的连续移植实验是目前检测上述两种功能的最好办法,细胞正位移植到非糖尿病型免疫缺陷小鼠体内,待肿瘤形成后,分离出肿瘤干细胞,再接种至二级小鼠,观测 CSC 在小鼠体内的成瘤能力。但是该方法还是存在限制因素,即小鼠生长周期较长,且该技术不适合进行高通量实验^[52]。2003 年,由 Hemmati 和 Singh 两个研究组同时通过干细胞的体外成球实验证实了肿瘤干细胞的克隆形成能力和自我更新的潜能^[38,53],因而成球实验是目前体外验证肿瘤干细胞功能的重要有效手段之一。

此外,据现有研究证明,调控成体干细胞和肿瘤干细胞的基因和信号通路主要包括 TGF- β 、Bmi-1、Shh、Notch、Wnt、LIF、Integrins、SDF-1/CXCR4 和 EGF-like/EGFR/Neu 等^[54,55]。

1.2.2 肿瘤干细胞在肿瘤发生发展中的作用

肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一小部分功能性细胞,在肿瘤的发生发展进程中起着关键性的作用,这主要体现在以下三个方面^[56]。

第一,在成体干细胞或祖细胞突变转化成肿瘤干细胞后,肿瘤干细胞继而可以增殖和分化发展成各种肿瘤细胞,形成实体肿瘤组织。早在 2003 年,Clarke 研究小组通过体外培养人乳腺上皮细胞,分离得到早期的祖细胞或成体干细胞,再经诱导培养后可使其分化成三种乳腺上皮细胞,并能在三维培养中形成复杂的乳腺结构^[57]。到 2008 年,该研究组又利用小鼠乳腺肿瘤模型,从 MMTV-Wnt-1 小鼠乳腺肿瘤中分离得到肿瘤干细胞,将其接种至小鼠体内,可形成完整的肿瘤组织,且其成瘤能力较其它非肿瘤干细胞强^[58]。

第二,由于肿瘤转移是一个非常低效率的过程,在众多侵袭转移的细胞中只有少数那些获得类似“干性”的肿瘤细胞才可以迁移至远端位点,进而在多处形成肿瘤转移灶^[59]。早在 2005 年,Brabletz 就提出在肿瘤进程中存在两种形式的肿瘤干细胞,即存在于上皮组织良性病变部位的静态肿瘤干细胞和存在于肿瘤侵袭前沿的迁移性肿瘤干细胞。迁移性肿瘤干细胞是通过静态肿瘤干细胞获得间充质样转分化后得到,其本身就具有侵袭转移的能力^[60]。接着 Balic 等也检测到在乳腺癌骨转移病人中,绝大多数早期浸润到骨髓的肿瘤细胞具有乳腺肿瘤干细胞的表型^[61]。另外有研究指出,肿瘤干细胞还可通过增强血管生成能力和表达诸如 CXCR4 等趋化因子受体的方式来促进自身向转移部位的迁移^[62]。而最新研究也

证实,在人结肠癌中,结肠癌干细胞中的 CD26⁺亚群较 CD26⁻亚群而言,具有更强的向肝转移的潜能以及抵抗化疗损伤的能力^[63],此处 CD26⁺亚群就是上面提到的迁移性肿瘤干细胞。

第三,在癌症病人放疗、化疗的过程中,大部分的肿瘤细胞可以被摧毁,肿瘤干细胞却具有很强的耐受放疗、化疗的能力,难以根除,并且在治疗后可促进肿瘤的复发。Bao 等研究证实,神经胶质瘤中的肿瘤干细胞亚群可通过优先激活 DNA 损伤检验反应和增强 DNA 修复能力来抵抗电离辐射带来的损伤,这些具有较强生存能力的肿瘤干细胞在辐射治疗后可引起肿瘤复发^[64]。同样的, Szotek 证实,从卵巢癌细胞系和组织中分离得到的 SP 细胞中包含了卵巢癌干细胞,它对亲脂性化疗药物阿霉素有较强的抗性,从而大大降低化疗效果^[65]。另外, Yu 等发现化疗会富集具有自我更新能力的肿瘤起始细胞^[66]。鉴于此,越来越多的研究者指出,针对肿瘤干细胞的靶向治疗将为癌症病患带来曙光。2006 年便有研究发现,针对于 AML 干细胞特异性表面蛋白 CD44 设计的单克隆抗体,能介入干扰 AML 干细胞与其微环境的信号传递,从而改变 AML 干细胞的命运,最终有助于 AML 干细胞的消除和 AML 的治疗^[67]。2009 年, Weinberg 研究小组利用间充质样转分化的乳腺上皮细胞 HMLER^{shEcad} 来高通量筛选特异性杀死乳腺肿瘤干细胞的化合物,发现沙利霉素 (salinomycin) 能抑制乳腺肿瘤干细胞干性基因的表达,诱导乳腺肿瘤干细胞的分化,抑制乳腺肿瘤的生长^[68]。另外,针对肿瘤特异表达的癌蛋白设计药物,诱导肿瘤细胞的分化成熟也是肿瘤干细胞靶向治疗的一种有效方法。如利用全反式维甲酸(RA)治疗 AML 和伊马替尼 (Imatinib) 治疗费城染色体 (Bcr-Abl) 阳性的慢性骨髓性白血病 (CML)^[69]。

肿瘤干细胞干性调节的分子机理研究将有助于进一步阐明肿瘤发生发展的机制,并为癌症的诊断和治疗提供理论依据。

1.2.3 EMT 与肿瘤干细胞

EMT,即铺路石状的、具有极性的、细胞与细胞之间连接紧密的上皮样细胞转分化成梭状的、去极性的、具有迁移性突起的间充质样细胞的过程。在此过程中,除了细胞形态上的明显变化外,还有一系列基因、蛋白表达发生变化,上皮样细胞特征蛋白如 E-cadherin 等表达下调,间充质样细胞特征蛋白如 Vimentin 等的表达上调(如图 1.1)。实验证明 EMT 在多细胞动物的胚胎发育过程中起到

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库